

**BREVET D'INVENTION**

P.V. n° 813.669

Classification internationale :

**Procédé d'enduction de matières hydrophiles liquides et solides.**

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 21 décembre 1959, à 14<sup>h</sup> 13<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 8 juillet 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 33 de 1963.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 22 décembre 1958, sous le n° 781.917, aux noms de MM. Everett Nelson Hiestand, John Garnet Wagner et Edwind Lewis Knoechel.)

La présente invention concerne un procédé d'enduction de matières hydrophiles liquides et solides et les produits qu'il permet d'obtenir; elle vise plus particulièrement le procédé de pré-enduction de ces matières par séparation de phase en milieux non-aqueux avant d'enduire par séparation de phase en milieux aqueux, et les produits ainsi obtenus.

La coacervation, une forme particulièrement utile de séparation de phase liquide en milieu aqueux, est un procédé d'enduction applicable d'une manière étendue, capable de donner des produits encapsulés doués de caractéristiques uniques en leur genre. Ces caractéristiques uniques comprennent la grosseur microscopique admissible des capsules, la structure des enduits, la souplesse des produits utilisés pour l'enduction, et la manière dont on peut modifier les produits d'enduction.

Avant la présente invention, l'enduction par séparation de phase en milieu aqueux ne constituait pas un procédé satisfaisant pour enduire des produits de nature hydrophile, soit solubles dans l'eau, soit insolubles dans l'eau. Il est évident que les produits solubles dans l'eau se dissoudront dans les milieux aqueux d'où se sépare la phase liquide. Bien qu'une partie des motifs moléculaires dissous s'encapsule, ceci ne se produira pas dans une mesure suffisante pour présenter un intérêt pratique. Probablement en raison de la surface hydrophile, le produit hydrophile insoluble dans l'eau ne sera pas encapsulé par la phase qui se sépare.

La présente invention consiste à enduire au préalable des matières hydrophiles liquides et solides par le procédé de séparation de phase en milieu non-aqueux, avant d'encapsuler ces matières pré-enduites, par la technique de séparation de phase en milieu aqueux.

Lorsque le produit est enduit par le procédé de

la présente invention, il est revêtu d'un enduit protecteur comprenant deux couches distinctes : 1 une couche de produit (la couche dénommée le pré-enduit), ayant une surface lipophile qui est déposée par le procédé de séparation de phase en milieu non-aqueux et 2 une couche de produit ayant une surface hydrophile déposée par le procédé de séparation de phase en milieu aqueux. L'épaisseur de l'enduit est donc la somme des épaisseurs des deux couches.

On peut en général, dans une certaine limite, contrôler l'épaisseur de la matière du pré-enduit par la quantité de produit qui se sépare sous forme liquide. Ainsi, si l'on désire une couche lipophile plus épaisse, il faut utiliser plus de produit lipophile. Comme il est évident, plus le produit à enduire sera en fines particules, plus grande sera la surface de contact par rapport au poids, et une plus grande quantité de produit lipophile est nécessaire pour réaliser la même épaisseur de couche que celle qu'il faut quand on utilise le même poids de matière dont les particules sont plus grosses.

L'épaisseur de la seconde couche est de même variable.

Le procédé de la présente invention est particulièrement avantageux pour l'enduction de matières solides et liquides qui se trouvent dans un état de subdivision extrêmement fine, c'est-à-dire entre 0,5 et 200 microns de diamètre environ; toutefois, le présent procédé peut être également utilisé pour l'enduction de particules séparées qui sont beaucoup plus grosses, c'est-à-dire que la particule peut être un comprimé dont le diamètre est de un centimètre ou plus, et l'on peut évidemment enduire des particules de grosseur intermédiaire. La grosseur de particules considérée n'est pas critique pour le procédé de l'invention, mais elle est déterminée par

l'utilisation à laquelle la particule enduite est destinée. Par exemple, une poudre micronisée ou un liquide finement dispersé (gros- seur de 0,5 à 10 microns) est désirable dans le cas des vitamines ou autres compléments alimentaires, pour des substances à incorporer dans des formules cosmétiques, et pour des insecticides; un produit pulvérisé (gros- seur jusqu'à 200 microns) est une gros- seur désirable pour les raticides.

Lorsque des particules sont enduites par le procédé de la présente invention, elles ont un enduit doué de caractéristique uniques. La surface des enduits est de nature hydrophile et il est donc facile de la mouiller et de la mettre en suspension dans l'eau; cependant l'enduit n'est pas dissous par l'eau ou par les solvants organiques courants et il n'est ni éliminé ni dispersé par les agents tensio- actifs en milieu aqueux. L'enduit n'est pas fondu et les particules enduites ne s'agglomèrent pas en milieu atmosphérique chaud ou humide.

Les nouveaux produits encapsulés de la présente invention trouvent des applications, dues à leurs propriétés uniques, dans la formulation de compositions pour des domaines d'application très divers.

Dans le domaine des cosmétiques, on peut formuler des produits comme des barres de savon, des lotions et des crèmes, renfermant des éléments constitutifs solubles dans l'eau et enduits, qui seraient instables ou incompatibles à l'état non enduit en présence d'autres éléments de la formule considérée. Par exemple, comme certains bactéri- cides comme les phénols chlorés et le sulfate de néomycine sont incompatibles avec le savon par contact prolongé, la présente invention rend possible la formulation d'une barre de savon renfer- mant ces deux éléments.

Dans le domaine de l'agriculture, on peut formu- ler avec avantage des engrais, des parasitiques, des compléments alimentaires et des médicaments en- duits. Par exemple, des engrais solubles dans l'eau comme le nitrate d'ammonium, l'urée et le super- phosphate, peuvent être enduits pour les applica- tions dans les sols lorsqu'une lente mise en liberté ou une action soutenue est désirable, par exemple dans les cas où une mise en liberté rapide « brûle- rait » la végétation. Pour combattre les parasites, des insecticides enduits tels que l'arséniate de cal- cium et l'acétoarsénite de cuivre peuvent être dépo- sés sur la végétation ou dans le sol sans nuire à la végétation; en outre, l'insecticide n'est pas dissous ou enlevé par lavage, par l'humidité ou la pluie, ce qui permet à l'insecticide de rester là où il a été dé- posé, jusqu'à ce qu'il soit intégré par l'insecte. Des agents anthelmintiques peuvent être incorporés lors- qu'ils sont enduits, dans des aliments pour animaux domestiques, l'anthelmintique enduit étant ainsi insi- pide dans les aliments et également protégé contre la décomposition au cours du stockage des aliments.

On enduit avantageusement des raticides comme le cyanure de calcium, le sulfate de thallium et le fluoroacétate de sodium, qui sont instables en pré- sence d'humidité et ont une odeur ou un goût re- pousants pour le rongeur. Une application re- marquable du produit enduit réside dans la for- mulation de raticides comprenant dans leur compo- sition un antidote ou un agent émétique non enduit et soluble dans l'eau; la composition offrant une garantie automatique dans le cas d'ingestion acci- dentelle par des animaux domestiques ou par des enfants. L'antidote ou l'émétique peuvent être faci- lement éliminés par lavage avec de l'eau par l'utilisa- teur ou bien on peut simplement les laisser s'éli- miner par lavage, au cours de l'utilisation pratique, par l'humidité atmosphérique ou par la pluie.

Lorsque des vitamines, des produits minéraux, des amino-acides et autres compléments alimentai- res sont enduits, on peut les incorporer dans des aliments pour animaux et les protéger contre la décomposition au cours du stockage, contre des conditions défavorables telles que l'air, l'humidité et des éléments incompatibles de la composition alimentaire elle-même. On peut, d'une façon ana- logue, incorporer des compléments alimentaires dans des compositions destinées à être utilisées par des êtres humains.

On peut enduire des médicaments par le procédé de la présente invention pour donner un dégage- ment soutenu, lors de l'ingestion, avec comme ré- sultat une action thérapeutique soutenue. On peut formuler des enduits qui ne se dissolvent pas dans l'estomac, pour résoudre le problème de l'irrita- tion gastrique et des nausées dues à des médica- ments. De même, on enduit avantageusement des médicaments qui sont désactivés en milieu acide ou par les enzymes que l'on rencontre dans l'esto- mac.

Le terme « solution », tel qu'il est utilisé dans la présente spécification, signifie à la fois une solution vraie et une solution colloïdale.

Les termes « séparation de phase » signifient la séparation d'une phase liquide d'une phase liquide. On peut considérer une séparation de phase comme étant une précipitation d'un précipité liquide. La phase liquide qui se sépare a qualitativement la même nature que le système primitif en une seule phase, désigné ci-après phase-mère, dont elle se sé- pare; elle est aussi qualitativement semblable au liquide restant, dénommé dans ce qui suit le liquide à l'équilibre, avec lequel elle est en équilibre. La phase qui se sépare diffère quantitativement de la phase-mère; elle est plus concentrée, en colloïde et/ou en polymère, et moins concentrée en solvant.

Les termes « enduction par séparation de phase », tels qu'ils sont utilisés dans la présente description, signifient le phénomène qui consiste à déterminer une séparation de phase en présence de particules

en suspension, la phase qui se sépare enveloppant ou encapsulant les particules en suspension, pour former une enveloppe entourant chaque particule.

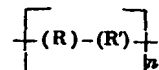
Les polymères macromoléculaires formant une phase liquide et convenant pour être utilisés dans l'opération de pré-encapsulation de la présente invention, peuvent être soit des polymères synthétiques, soit des dérivés de polymères naturels.

Les dérivés des polymères naturels peuvent être, par exemple, de l'éthyl cellulose, de l'acétate de cellulose, de la dinitrocellulose, de la trinitrocellulose, de l'acéto butyrate de cellulose, de la benzyl cellulose, de l'acéto phtalate de cellulose et de l'acéto phtalate d'amylose.

Les polymères synthétiques pouvant convenir sont les polymères macromoléculaires ayant un poids moléculaire moyen d'au moins 20 000 et dont la structure polymère est linéaire, par opposition à réticulée; par exemple, ceux dont les motifs polymères comprennent à la fois des motifs lipophiles et hydrophiles, c'est-à-dire qu'une catégorie de motif polymère périodique est de nature essentiellement lipophile (elle est par exemple dérivée du styrène, d'un styrène portant un substituant alkyle sur le noyau, d'un éthylène substitué par un éther ou un ester), et l'autre motif périodique principal est de nature essentiellement hydrophile (par exemple dérivé de l'acide maléique, de l'amide de l'acide maléique, de l'acide acrylique, de l'acide crotonique, de l'amide de l'acide acrylique). En combinaison, ces motifs lipophiles et hydrophiles constituent de préférence la majorité des motifs polymères existant dans le copolymère. D'autres motifs polymères peuvent aussi se trouver dans le copolymère, pour autant que leur total n'est pas important, c'est-à-dire qu'il soit inférieur à celui, soit des motifs hydrophiles, soit des motifs lipophiles. Sont compris parmi ces copolymères les copolymères de styrène-anhydride maléique hydrolysés, le copolymère de styrène-amide de l'acide maléique, les polystyrènes sulfonés, l'acide polyméthacrylique et le copolymère de méthyl vinyl éther-acide maléique.

Parmi les copolymères préférés de cette catégorie, il faut mentionner les copolymères de styrène-anhydride maléique hydrolysés, dont 50 % au moins des groupes anhydride sont hydrolysés. Le copolymère renferme aussi d'autres motifs polymères peu nombreux, par exemple ceux qui dérivent de l'acrylonitrile, de l'acide acrylique, de l'acide méthacrylique, de l'acide itaconique, de l'éthyl vinyl éther, du méthyl vinyl éther, du chlorure de vinyle, du chlorure de vinylidène, etc. Les termes « copolymère de styrène-anhydride maléique hydrolysé », tels qu'ils sont utilisés dans la présente description, comprennent ces modifications ainsi que d'autres modifications de structure et de procédé de fabrication qui n'influent pas sur les propriétés lipophiles et hydrophiles essentielles du copolymère.

Les polymères peuvent être représentés par la formule suivante :



dans laquelle R représente des motifs polymères lipophiles dont plus de 70 % sont des restes de styrène, les autres, lorsqu'il y en a, étant des restes d'autres monomères éthyléniques comme ceux de l'acrylonitrile, de l'acide acrylique, de l'acide méthacrylonitrile, de l'acide acrylique, de l'acide méthacrylique, de l'acide itaconique, du chlorure de vinyle, du chlorure de vinylidène, etc., et R' représente des motifs polymères hydrophiles dont plus de 50 % sont des restes d'acide maléique, de préférence plus de 70 %, le rapport de R à R' étant compris entre 1 et 4 : 1 environ, de préférence entre 1 : 1 et 1,2 : 1 et n est un nombre entier compris entre 90 et 1 000 environ. Le poids moléculaire moyen du copolymère est de préférence compris entre 20 000 environ et 200 000 environ. Le copolymère de styrène-anhydride maléique, qui est facilement hydrolysable en copolymère de styrène-acide maléique, est le copolymère de styrène-anhydride maléique du commerce, modifié. On peut hydrolyser ce copolymère pour obtenir un copolymère de styrène-acide maléique, qui est utile dans la présente invention. L'hydrolyse peut être partielle ou bien elle peut être complète et elle entraîne une transformation des liaisons anhydride d'acide en motifs acide alphadicarboxylique. On préfère que l'hydrolyse soit sensiblement complète c'est-à-dire complète à plus de 50 % environ.

Entre pH 1 et 2,5 (le pH de l'estomac normal), un copolymère de styrène-acide maléique, tel qu'il est défini ici, n'est ionisé qu'à raison de 0 à 1 % et ainsi il est insoluble à ce pH, ce qui fait de ce copolymère un enduit entérique utile pour les produits pharmaceutiques à ingérer par voie orale, et dont l'élément actif est plus efficacement utilisé quand il est absorbé dans les intestins plutôt que dans l'estomac. D'autres polymères macromoléculaires appropriés sont ceux du type polybasique (par exemple la chitine désacétylée, la polyvinyl pyridine, le copolymère de styrène-vinyl pyridine, les sels d'ammonium quaternaire polymères), et ceux du type polyamide (par exemple la polylysine, la polyornithine, la poly-P-amino-phénylamine, et le polyacrylamide).

Fondamentalement, l'opération de pré-encapsulation de la présente invention consiste à préparer, dans un liquide non aqueux, une solution mère d'un polymère macromoléculaire formant une phase liquide, à former une dispersion d'un produit hydrophile liquide ou solide dans la solution mère, à ajouter à la dispersion ainsi préparée un second liquide qui est soluble dans le premier liquide et

qui est un non-solvant du polymère macromoléculaire et des parties liquides ou solides dispersées. en déterminant ainsi une séparation de phase liquide-liquide et l'encapsulation du produit en suspension par la phase riche en polymère. On coagule le pré-enduit de phase riche en polymère pour donner de la rigidité à ce pré-enduit. On sépare du

liquide les particules pré-enduites, on les lave et on les sèche. Facultativement, on peut durcir le pré-enduit pour lui donner de la stabilité et/ou pour diminuer sa perméabilité.

A titre illustratif, divers systèmes convenant pour la séparation d'une phase liquide riche en polymère macromoléculaire, sont les suivants :

Solution mère comprenant		Additif déterminant la séparation de phase
Polymère	Premier liquide	Second liquide soluble non solvant
Acétate de polyvinyle.....	Acétone	Eau
Idem. ....	Trichloréthylène	Heptane
Idem. ....	Méthanol	Butanol, alcool isoamylique
Stéarate de polyvinyle.....	Benzène	Acétone
Idem. ....	Chloroforme	Méthyl éthyl cétone
Idem. ....	Pétrole lampant	Huile minérale
Chlorure de polyvinyle.....	Cyclohexane	Glycol
Dinitrocellulose.....	Acétone	Eau
Trinitrocellulose.....	Idem.	Idem.
Acétate de cellulose.....	Idem.	Idem.
Acéto butyrate de cellulose.....	Méthyl éthyl cétone	Ether isopropylique
Benzyl cellulose.....	Trichloréthylène	Propanol
Ethyl cellulose.....	Xylène	Skellysolve B (heptanes, hexanes)
Idem. ....	Ethanol	Eau
Idem. ....	Benzène	Huile de maïs, huile minérale
Copolymère de styrène-acide maléique.....	Ethanol, méthanol	Acétate d'éthyle, méthyl éthyl cétone, butyl éthyl cétone, éther isopropylique

La demanderesse a découvert d'une manière tout à fait inattendue que l'on peut aussi se servir de phospholipides pour préparer une solution mère non-aqueuse capable de donner une séparation de phase liquide-liquide et un encapsulage. On peut par exemple dissoudre des lécithines dans du chloroforme et déterminer la séparation de phase en ajoutant de l'éthanol et/ou de l'acétone.

Dans chaque système, une séparation de phase liquide-liquide commençante du polymère macromoléculaire se manifeste, lorsqu'on mélange lentement le second liquide miscible avec le premier liquide, par l'apparition d'un trouble. Les concentrations du premier et du second liquides auxquelles le trouble commence à apparaître varient avec la concentration du polymère macromoléculaire dissous dans le premier liquide. On peut déterminer ces concentrations pour chaque système déterminé, indépendamment de la présence des particules solides ou liquides à enduire. Une fois ainsi déterminées les concentrations appropriées, on en fait ensuite usage en présence des particules liquides ou solides à enduire.

Les considérations de température comprennent les températures auxquelles l'on peut obtenir dans le premier liquide une solution de concentration convenable du polymère, et les points d'ébullition du premier et du second liquides. La température adoptée pour la solution est en général d'au moins 10 °C inférieure au point d'ébullition de celui du premier et du second liquides qui bout le plus bas.

On fait varier le rapport du polymère macromoléculaire aux particules solides ou liquides à enduire avec l'épaisseur que l'on désire donner à l'enduit. On peut ainsi faire varier le rapport du polymère aux particules entre 8 parties en poids environ de polymère pour une partie en poids de particules et une partie en poids environ de polymère pour 8 parties en poids environ de particules.

Quoique l'on préfère que les particules solides et liquides pour l'enduction par séparation de phase soient insolubles tant dans le premier que dans le second liquide, l'enduction de particules un peu solubles ou solubles d'une manière appréciable, soit dans le premier, soit dans le second liquide, ou dans un mélange des deux, n'est pas en dehors de l'idée générale de la présente invention. Par exemple, des particules ayant quelque solubilité dans le premier liquide peuvent être rendues insolubles par l'addition du second liquide, avant la séparation d'une phase riche en polymère et d'une phase pauvre en polymère.

La coagulation de la phase riche en polymère, après l'encapsulation, pour rendre la phase immobile, peut être réalisée de diverses manières. A titre illustratif, mais non limitatif, il y a : l'abaissement de la température; le fait de permettre une coagulation spontanée par vieillissement; l'addition d'un acide (c'est-à-dire d'une substance capable d'accepter une part dans une paire d'électrons isolés d'une base pour former une liaison de covalence coordonnée) dans le cas d'un polymère polyacide; l'addition d'une base (c'est-à-dire d'une substance

capable de donner une part dans une paire d'électrons isolée, à un acide, pour former une liaison de covalence coordonnée), dans le cas d'un polymère polybasique.

On élimine le liquide en équilibre et on sépare les particules pré-enduites, de préférence avant de laver les particules pré-enduites. On effectue cette séparation par centrifugation ou par filtration. Dans le cas du lavage *in situ*, on peut séparer les particules pré-enduites par séchage par congélation ou par pulvérisation.

Pour laver les particules pré-enduites dans la centrifugeuse ou au cours de la filtration, on a recours à de nouvelles quantités du second liquide non solvant. Ce liquide enlève les traces du liquide en équilibre, et met les particules pré-enduites à même d'être séchées.

On peut procéder au séchage des particules pré-enduites par simple évaporation, sous vide, ou en chauffant suivant les caractéristiques physiques du second liquide non solvant.

On peut durcir le pré-enduit, si on le désire, en utilisant divers procédés. A titre d'exemples de ceux-ci, on peut citer l'addition de composés dicarbonylés, d'alun, d'acide tannique et de chlorure ferrique; l'élimination du liquide occlus par séchage et/ou par chauffage; par des changements de pH, et en se servant d'un accélérateur d'électrons Van de Graaff pour l'irradiation.

Après avoir été pré-enduit et séparé, le produit est alors prêt à être enduit par séparation de phase en milieu aqueux. Il est commode de considérer les diverses manières de réaliser une enduction par séparation de phase en milieu aqueux en tenant compte de la composition du produit d'enduction et de la composition de la phase mère.

Dans le premier procédé, la phase mère est constituée par une solution aqueuse d'un colloïde hydrophile gélifiable. Ce procédé est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.800.458 du 23 juillet 1957, et il est classé sous le nom de « coacervat simple » par H.G. Bungenberg de Jong et Ong Sian Gwan dans la revue « Biochemische Zeitschrift » 221, 182-205 (1930). Par ce procédé, on prépare une solution aqueuse d'un colloïde hydrophile gélifiable, par exemple de gélatine, d'agar-agar, d'albumine, d'alginate, de caséine, de pectines et de fibronogène, à une température supérieure au point de gélification du colloïde, on met les particules pré-enduites en suspension dans le système, et on détermine la séparation de phase en modifiant le système à l'aide d'un additif. Ces additifs comprennent :

1° Des solutions aqueuses d'électrolytes, tels que des sels de cations sodium, potassium, ammonium et lithium et d'anions sulfate, citrate, acétate et chlorure, ou

2° Un liquide soluble dans l'eau dans lequel le

colloïde hydrophile gélifiable est moins soluble que dans l'eau, comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'acétone et le dioxane. Il existe une concentration critique pour chaque additif dans chaque additif dans chaque colloïde considéré, au-dessous de laquelle la séparation de phase ne sera pas assurée. On détermine aisément cette concentration par des essais courants, comme il est indiqué dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.800.458 précité. Lorsque la phase riche en colloïde se sépare sous la forme de gouttelettes microscopiques, qui, au moment où l'on ajoute les particules, se rassemblent sur elles et les encapsulent. Une fois l'encapsulation terminée, on abaisse la température du système au-dessous de la température de gélification de la phase riche en colloïde, en faisant ainsi passer l'enveloppe de colloïde de l'état de liquide à l'état de gel. On peut alors séparer les particules enduites et/ou traiter l'enduit pour en changer les caractéristiques.

Un autre procédé implique une phase mère constituée d'une solution aqueuse d'au moins deux colloïdes hydrophiles.

Ce procédé se trouve décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.800.457 du 23 juillet 1957 et il est classé sous le nom de « coacervation complexe » par H. G. Bungenberg de Jong et Ong Sian Gwan dans « Biochemische Zeitschrift » 221, 182-205 (1930). Pour ce procédé, il est essentiel qu'au moins l'un des colloïdes soit gélifiable et qu'au moins un colloïde ait une charge électrophorétique opposée à celle de l'autre ou des autres dans le système. Compte tenu de ce qui précède, on peut choisir les colloïdes à utiliser parmi les divers colloïdes hydrophiles gélifiables et non gélifiables et leurs dérivés, comme par exemple la gélatine, l'agar-agar, l'albumine, les alginates, la caséine, les pectines, le fibronogène, l'acétophtalate d'amidon, l'acétophtalate de cellulose, etc. On peut déterminer la concentration optimale en colloïde par des essais courants comme on l'a expliqué dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2.800.457 précité.

On détermine la séparation de phase par ajustage du pH et/ou addition d'eau. On détermine le pH ou la quantité d'eau convenables à ajouter par des essais, comme il est expliqué dans le brevet précité.

L'enduction des particules en suspension se fait alors d'une manière semblable à celle décrite dans le premier procédé.

Les remarques suivantes concernent les enduits obtenus par le premier et le second procédés.

Le stade de gélification est important en ce qui concerne la perméabilité de l'enduit. Avec de nombreux systèmes riches en colloïde, une gélification instantanée de la phase riche en colloïde, par exemple en ajoutant la phase liquide riche en

colloïde à de l'eau glacée, donne un enduit gélifié très perméable. Un refroidissement prolongé favorise aussi la formation d'un enduit très perméable. On obtient la perméabilité la plus faible ou l'imperméabilité la plus élevée avec des taux de refroidissement intermédiaires. C'est ainsi que l'on obtient un enduit extrêmement imperméable, dans le cas de la gélatine, en refroidissant de 50 à 5 °C environ l'enduit nouvellement formé, dans l'espace d'environ 30 minutes, tout en agitant continuellement.

Après la gélification de la phase riche en colloïde, on durcit, on plastifie ou on traite d'une autre manière, l'enduit gélifié pour l'adapter à l'utilisation projetée. Par exemple, quand la phase riche en colloïde renferme un colloïde protéinique comme la gélatine, le fibrinogène ou le collagène, en traitant l'enduit gélifié avec une solution aqueuse de formaldéhyde à 37 % en milieu alcalin, on obtient une coquille durcie que l'on peut alors sécher. Pour la plupart des applications, le contact de l'enduit avec ladite solution de formaldéhyde pendant 10 minutes environ donne un produit suffisamment dur et résistant à l'abrasion pour résister aux traitements normaux de l'emballage ou de la manipulation. On peut obtenir des variations de la dureté de l'enduit en faisant varier la quantité d'agent durcissant et la durée de contact avec ce dernier. De même, le durcissement exerce une influence considérable sur la perméabilité de l'enduit, tant en ce qui concerne la pénétration de fluides ambiants qui provoqueraient la désaggrégation de l'enduit que la retenue des éléments actifs.

On peut réaliser le durcissement par séchage. En éliminant l'eau occluse dans l'enveloppe, celle-ci se trouve durcie. On peut réaliser le séchage par exposition à de l'air chaud ou par d'autres procédés, tels que le séjour dans un récipient clos renfermant un agent desséchant.

Dans un autre procédé d'enduction par séparation de phase, on se sert d'une solution aqueuse d'un polymère macromoléculaire linéaire synthétique dont les motifs de polymère comprennent à la fois des motifs lipophiles et hydrophiles. Ainsi, une catégorie de motifs polymère périodique est de nature essentiellement lipophile, par exemple elle dérive du styrène, d'un styrène portant un substituant alkyle sur le noyau, d'un styrène portant comme substituant sur le noyau un ester ou un halogène, d'un éthylène portant comme substituant un éther ou un ester; et l'autre motif périodique principal est de nature essentiellement hydrophile, par exemple il dérive de l'acide maléique, de l'amide de l'acide maléique, de l'acide acrylique, de l'acide crotonique, ou de l'amide de l'acide acrylique. En combinaison, ces motifs lipophiles et hydrophiles constituent de préférence la majorité des motifs polymères présents dans le

polymère. Le copolymère peut également comprendre d'autres motifs polymères, pour autant qu'ils n'y existent qu'en petit nombre, c'est-à-dire qu'il y en a moins, soit de motifs hydrophiles, soit que de motifs lipophiles. Sont compris parmi ces polymères les copolymères de styrène-anhydride maléique hydrolysés, le polymère de styrène-amide de l'acide maléique, les polystyrènes sulfonés, les acéto-phthalates d'hydrates de carbone (par exemple l'acéto-phthalate d'amidon, l'acéto-phthalate de cellulose et l'acéto-phthalate d'amyllose), l'acide polyméthacrylique et le copolymère de méthyl vinyl éther-acide maléique.

Parmi les polymères utilisés dans ce procédé, on donne la préférence aux copolymères de styrène-anhydride maléique hydrolysés, dont de préférence au moins 50 % des groupes anhydride sont hydrolysés. Le copolymère peut aussi comprendre d'autres motifs polymères en faibles quantités, par exemple ceux dérivés de l'acrylonitrile, de l'acide acrylique, de l'acide méthacrylique, de l'acide itaconique, de l'éthyl vinyl éther, du méthyl vinyl éther, du chlorure de vinyle, du chlorure de vinylidène, etc.

La solubilité des polymères utilisés dans ce procédé varie considérablement selon le liquide aqueux choisi. Par exemple, le polymère de styrène-anhydride maléique complètement hydrolysé est soluble à raison de 2 % environ dans de l'eau, mais à raison d'au moins 20 % dans un mélange 50 : 50 d'alcool et d'eau. On peut ainsi préparer des solutions du polymère désiré, sous une forme relativement diluée, dans de l'eau seule. Dans une variante, on peut augmenter la concentration en polymère en ajoutant un agent solubilisant, par exemple un autre liquide hydrophile tel que, par exemple, du méthanol ou de l'éthanol. Un autre type d'agent solubilisant utile quand on utilise des polymères d'acides carboxyliques sont les polysaccharides, par exemple les alginates, les pectines, la méthylcellulose, la carboxy méthylcellulose, etc. Les polysaccharides de la famille du galactose sont particulièrement utiles, par exemple le carragheen (dérivé de la mousse d'Irlande), que l'on peut se procurer sous le nom de SeaKem n° 1, à la Seaplant Chemical Corporation, New Bedford, Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique. On peut, par exemple, élever de 2 % environ à 7 à 10 % environ la solubilité dans l'eau du copolymère de styrène-anhydride maléique complètement hydrolysé en présence de quantités relativement faibles de ce polysaccharide, par exemple d'une partie pour quatre parties du copolymère. On peut également arriver à des concentrations plus élevées en polymères d'acides en faisant passer une solution d'un de leurs sels de métaux alcalins à travers un lit de résine échangeuse d'ions sulfonée, par exemple de Dowex 50.

La séparation de phase est provoquée par l'addi-

tion d'une solution d'un électrolyte convenable, comme des sels des cations magnésium, ammonium, potassium et lithium et des anions sulfate, phosphate, citrate acétate, chlorure, bromure, sulfocyanure et nitrate. Les quantités de sel ajoutées doivent être suffisantes pour en fournir un pourcentage suffisant en poids par volume du mélange obtenu, par exemple de 1 à 50 % et de préférence de 3 à 20 %.

On détermine facilement à l'avance la quantité d'additif convenable pour provoquer la séparation de phase en ajoutant des quantités croissantes de l'additif choisi à une solution préalable du polymère, identique à celle qui sera utilisée dans le procédé d'encapsulation, jusqu'à ce qu'il se produise une séparation de phase appréciable. Ceci est observable sous la forme d'un trouble visible de la solution.

Pour mettre en œuvre le présent procédé, on dissout le polymère choisi dans le milieu aqueux choisi, on y met en suspension le produit préendu, et on détermine la séparation de phase à l'aide d'un additif approprié. Il se sépare une phase liquide riche en polymère, qui encapsule les particules en suspension.

Dans le stade suivant du procédé, on ajuste le pH du système renfermant le produit encapsulé de manière à diminuer la solubilité dans le solvant aqueux du produit encapsulé ainsi obtenu. Si le polymère de départ est de nature acide, on acidifie la solution. Inversement, si le polymère est de nature basique, on alcalinise la solution. En général, on peut dire que dans ce stade, les propriétés ionisantes de l'enveloppe sont amoindries, ce qui diminue ainsi son affinité envers le solvant aqueux. On peut déterminer visuellement le pH correct, soit en observant un changement d'aspect du produit encapsulé ou en observant les particules sous le microscope.

L'enveloppe de phase riche en polymère a un aspect quelque peu transparent quand elle se forme, tandis qu'elle devient plus opaque ou translucide lorsqu'elle est transformée en forme isolable par ajustage du pH.

Pour ajuster le pH, on peut se servir de n'importe quel acide fort ou base forte, par exemple d'acide chlorhydrique, sulfurique et d'hydroxyde de sodium ou de potassium.

Ce procédé est donc différent des procédés 1 et 2, tant en ce qui concerne le produit utilisé que par le stade par lequel on obtient un produit encapsulé isolable. Dans le premier procédé et dans le second, le stade critique dans l'obtention d'un produit isolable est le refroidissement au-dessous de la température de gélification du colloïde gélifiable utilisé. Dans le présent procédé, le fait que le polymère est gélifiable ne constitue pas une caractéristique critique de ce polymère. Au lieu de cela, la combinaison de motifs polymères lipophiles et hydro-

philes dans le polymère permet à ce dernier d'encapsuler, tout en ayant en même temps des propriétés ionisantes que l'on peut modifier par l'ajustage du pH du solvant aqueux. Ainsi, quand l'enveloppe de polymère est formée, elle est « fixée » en ajustant le pH de la solution aqueuse dans laquelle le produit encapsulé se trouve en suspension, en formant ainsi une enveloppe qui est assez raide pour séparer le produit encapsulé du liquide de mise en suspension. On peut isoler par centrifugation ou par filtration le produit ainsi encapsulé pour éliminer le liquide aqueux, puis laver le produit encapsulé, par exemple avec de l'eau, mais en évitant un lavage énergique au point de redissoudre une quantité importante de l'enveloppe de polymère. Dans une variante, le produit total de réaction peut être séché par congélation ou séché entre la température ambiante et 60 °C environ, sous vide.

On peut en outre durcir l'enveloppe du produit encapsulé en l'exposant à l'action de réactifs qui changent chimiquement les groupes superficiels de l'enveloppe de polymère; on peut par exemple faire réagir le polymère avec un monomère pour déterminer de la réticulation, ou bien le faire réagir avec un sel renfermant un cation polyvalent, par exemple avec du sulfate d'aluminium ou avec du chlorure de baryum, quand la structure du polymère le permet.

Un autre procédé encore d'enduction par séparation de phase consiste à utiliser une solution aqueuse d'un copolymère de styrène-acide maléique, capable d'avoir une charge électrophorétique (du type décrit dans le précédent procédé) et d'un colloïde hydrophile gélifiable qui ait une charge de signe opposé au pH auquel il se produit une séparation de phase importante.

Les solutions aqueuses que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention comprennent des solutions dans de l'eau et des solutions aqueuses comprenant de l'eau et un composé hydroxylé soluble dans l'eau, tel qu'un alkanol inférieur, par exemple du méthanol et de l'éthanol; un alkylène glycol inférieur, par exemple de l'éthylène glycol, du propylène glycol et du triméthylène glycol; un alkyl triol inférieur, par exemple du glycérol et des mélanges de ces composés.

Les glycols et les triols, tels qu'ils sont définis ci-dessus, sont également des additifs utiles pour empêcher la coalescence du produit encapsulé et pour donner un produit doué de propriétés supérieures du point de vue de la manipulation. Les polyéthylène glycols 200 à 600 sont des exemples d'autres agents anti-coalescents.

On prépare, soit séparément, soit en même temps que le polymère, une solution du colloïde choisi, par exemple de gélatine, d'agar-agar, d'albumine, d'alginate, de caséine, de pectines et de chitosanes.

Quelquefois, par exemple quand il est difficile de se maintenir en dehors des conditions dans lesquelles la séparation de phase se produit, on préfère préparer séparément une solution du copolymère et une solution de colloïde. Il est habituellement nécessaire d'ajuster le pH d'une des solutions ou de toutes les deux, pour empêcher la séparation de phase quand on les mélange. Dans une variante, on peut chauffer un mélange des colloïdes, du copolymère et du solvant aqueux choisi, par exemple jusqu'au-dessus de la température de gélification du colloïde, puis ajuster le pH jusqu'à ce que la séparation de phase se produise.

On met le produit pré-enduit en suspension dans la phase mère et on détermine la séparation de phase en ajustant le pH. On détermine facilement le pH correct pour provoquer la séparation de phase en ajoutant un acide ou une base à une solution limpide d'une phase mère jusqu'à ce qu'il se produise un trouble semblable à celui des essais préliminaires des procédés précédents.

En présence des particules en suspension, la phase riche en copolymère et en colloïde, qui se sépare, enduit la particule en formant une enveloppe par dessus, en formant ainsi le produit encapsulé.

A ce stade, l'enveloppe est habituellement tout à fait mobile et ne convient pas à l'isolation. Cependant, l'enveloppe durcit dans une certaine mesure toute seule et elle donnera une enveloppe plus stable avec le temps, de préférence en 30 minutes à quelques heures ou quelques jours, à une température supérieure à la température de gélification du colloïde. On peut, pour accélérer cet auto-durcissement, recourir à des techniques bien connues en tannerie pour le tannage des peaux, par exemple en suspendant le produit encapsulé pendant 15 minutes dans une solution aqueuse à 10 % de chlorure ferrique ou dans une solution à 10 % d'acide tannique dans de l'alcool isopropylique, ou bien dans une solution aqueuse à 10 % de chlorure ferrique pendant 15 minutes à la température ambiante, puis dans une solution à 20 % d'acide tannique dans de la glycérine.

Dans une variante, on peut ajouter un autre ou d'autres agents durcissants au mélange total renfermant le produit encapsulé. On donne la préférence aux composés carbonylés extrêmement actifs, particulièrement à ceux ayant de 1 à 8 atomes de carbone. On peut donner comme exemples de ceux-ci le formaldéhyde, le glyoxal, le phényl glyoxal, la dialdéhyde de l'acide malonique, l'aldéhyde pyruvinique, l'aldéhyde glycerique, le diacétyle et la méthyl phényl cétone. On accélère quelquefois le durcissement en chauffant mais il faut prendre soin de ne pas briser l'enveloppe encore mobile.

Dans une variante, on peut durcir le produit encapsulé en l'exposant à l'action de réactifs qui modifient chimiquement les groupes superficiels de

l'enveloppe de polymère; on peut par exemple faire réagir l'enveloppe avec un monomère pour créer de la réticulation lorsque la structure du polymère le permet, ou bien l'irradier, par exemple à l'aide d'un bombardement d'électrons à grande vitesse, par exemple avec un électro générateur Van de Graaff, pour changer la structure moléculaire du monomère, et avantageusement en même temps stériliser le produit encapsulé.

On peut isoler par centrifugation ou par filtration le produit encapsulé ainsi obtenu, pour éliminer le liquide aqueux, puis laver complètement le produit encapsulé, par exemple avec de l'eau ou avec un acide dilué, par exemple avec de l'acide acétique dilué, puis le sécher, par exemple par congélation ou par pulvérisation.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer le procédé et les produits de la présente invention, mais ils ne doivent pas être considérés comme ayant un caractère limitatif.

*Exemple 1.* — On ajoute, en agitant énergiquement, 15 ml d'une solution aqueuse à 0,5 % (poids/volume) d'amarante à 90 ml d'une solution à 5,0 % (poids/volume) d'acéto butyrate de cellulose dans de la méthyl éthyl cétone. On fait alors passer trois fois ce mélange dans un homogénéiseur à main. On ajoute encore une quantité suffisante de solution de butyrate dans l'homogénéiseur pour faire 150 ml d'émulsion.

On chauffe alors l'émulsion à 55 °C sur un bain-marie, tout en agitant rapidement. On ajoute à ce moment 15 ml de solution d'amarante en plus.

On ajoute au système en émulsion, peu à peu et en agitant de l'éther isopropylique préalablement chauffé à 50 °C. On remarque un trouble accru quand 100 ml ont été ajoutés. La présence de gouttelettes d'eau enduites de phase liquide peut être confirmée par examen microscopique.

Donc, on ajoute en agitant encore 10 ml d'éther isopropylique pour produire une séparation de phase liquide plus importante. On laisse le mélange se refroidir lentement sans agitation. On sépare par centrifugation les particules enduites, on les lave avec de l'éther isopropylique et on les sèche sous vide.

On prépare une solution de 50 g de gélatine dans 450 ml d'eau, entre 40 et 50 °C environ. On ajoute à ce système la solution d'amarante pré-enduite, en agitant suffisamment pour maintenir les particules uniformément en suspension. En agitant et en maintenant la température entre 40 et 50 °C environ, on ajoute lentement au système de l'éthanol à 95 %. Quand la concentration en éthanol atteint 50 % environ (volume/volume), la riche en gélatine se sépare et encapsule les particules en suspension. Lorsque la concentration en éthanol atteint 55 % environ (volume/volume) on refroidit l'ensemble du mélange entre 2 et 6 °C environ pour gélifier l'en-



duit de gélatine. On sépare le produit enduit de la masse du liquide résiduel, avantageusement par centrifugation. On lave ensuite à fond la solution d'amarante enduite en la mettant en suspension dans 2 000 ml d'eau, on la sépare par centrifugation et on la sèche.

*Exemple 2.* — On prépare une solution de 10 g de benzyl cellulose, à 40 °C environ, dans 300 ml de trichloréthylène. On met en suspension dans le système, en agitant suffisamment, 80 g environ de (2,4-dichlorophénoxy)acétate de sodium. On ajoute du propanol en agitant et en maintenant la température à 40 °C environ. Quand la concentration en propanol atteint 51 % environ (volume/volume), il se produit une séparation de phase riche en benzyl cellulose et les particules de (2,4-dichlorophénoxy)acétate de sodium sont enduites par la phase qui se sépare. On refroidit l'ensemble du mélange à la température ambiante. Ensuite, on sépare par centrifugation le produit pré-enduit, on le lave avec du propanol et on le laisse sécher.

On prépare une solution de 100 g de gélatine dans 900 ml d'eau, entre 40 et 50 °C environ. On ajoute à ce système le (2,4-dichlorophénoxy)acétate de sodium, en agitant suffisamment pour maintenir les particules uniformément en suspension. On ajoute lentement au système de l'éthanol à 95 %, en agitant et en maintenant la température à 40-50 °C. Lorsque la concentration en éthanol atteint 50 % environ (volume/volume), la phase riche en gélatine se sépare et encapsule les particules en suspension. Quand la concentration en éthanol atteint 55 % environ (volume/volume), on refroidit tout le mélange entre 2 et 6 °C environ pour gélifier l'enduit de gélatine. On sépare le produit enduit de la masse de liquide résiduel, avantageusement par centrifugation. On lave ensuite à fond le (2,4-dichlorophénoxy)acétate de sodium enduit en le mettant en suspension dans 2 000 ml d'eau, puis on le sépare par centrifugation et on le sèche.

Le (2,4-dichlorophénoxy)acétate de sodium enduit, sous forme de poudre sèche, peut être mis dans le commerce pour être ensuite mis en suspension dans de l'eau pour être utilement appliqué comme herbicide se dégageant lentement.

*Exemple 3.* — On prépare une solution de 50 g d'acéto butyrate de cellulose dans 1 000 ml de méthyl éthyl cétone, à 55 °C environ. On disperse dans la solution 12,5 g environ de phosphate dicalcique pulvérisé, en agitant suffisamment pour maintenir les particules de phosphate en suspension uniforme. Tout en agitant et en maintenant la température à 50 °C environ, on ajoute de l'éther isopropylique. Lorsque la concentration en éther atteint 42 % environ (volume/volume), il se sépare une phase riche en polymère qui enduit les particules de phosphate. On refroidit le système à la température ambiante. On sépare ensuite les parti-

cules de phosphate pré-enduites, avantageusement par centrifugation, on les lave avec de l'éther isopropylique et on les laisse sécher.

On prépare une solution de 50 g de gélatine de peau de porc dans 450 ml d'eau, entre 40 et 50 °C environ. On ajoute au système les particules de phosphate pré-enduites, en agitant suffisamment pour maintenir les particules uniformément en suspension. En agitant et en maintenant la température entre 40 et 50 °C environ, on ajoute lentement au système de l'éthanol à 95 %. Lorsque la concentration en éthanol atteint 50 % environ (volume/volume) une séparation de phase se produit et la phase riche en colloïde encapsule les particules de phosphate dispersées et pré-enduites. Quand la concentration en éthanol atteint 55 % environ (volume/volume) on refroidit l'ensemble du mélange au-dessous de 10 °C pour gélifier la phase riche en colloïde. On sépare le phosphate dicalcique enduit de la masse du liquide résiduel, avantageusement par centrifugation. On lave ensuite complètement le produit enduit, en le mettant en suspension dans 2 000 ml d'eau, puis on le sépare par centrifugation et on le sèche.

On applique utilement les particules de phosphate dicalcique enduites aux sols, pour servir d'engrais mis lentement en liberté.

*Exemple 4.* — On dissout 20 g environ d'éthyl cellulose dans un mélange de 400 ml de xylène et de 80 ml d'éthanol. On met en suspension dans la solution 5 g environ d'acide ascorbique microcristallin et on ajoute goutte-à-goutte 500 ml de Skellysolve B (n-hexane), ce qui détermine la séparation de phase. On sèche le système par pulvérisation et on recueille les particules d'acide ascorbique pré-enduites.

On dissout 25 g de copolymère de styrène-acide maléique dans 1 250 ml environ d'eau et on chauffe à 80 °C. On met les particules d'acide ascorbique pré-enduites en suspension dans la solution. Tout en agitant constamment la suspension, on ajoute goutte-à-goutte 275 ml de solution de sulfate de sodium à 20 %, chauffée à 80 °C (quand on ajoute la solution de sulfate de sodium, la séparation de phase est amorcée et l'encapsulage des particules se produit). On maintient la solution à 80 °C pendant 20 minutes.

On mélange 250 ml environ d'acide acétique cristallisable avec 2 500 ml de solution aqueuse de sulfate de sodium à 20 % et on refroidit à 5 °C environ. En agitant énergiquement, on ajoute lentement la suspension à la solution acidifiée froide de sulfate de sodium.

On retire par centrifugation les particules d'acide ascorbique enduites et on les lave à plusieurs reprises en mettant alternativement en suspension dans de l'eau et en séparant par centrifugation. Le stade final consiste à mettre les particules en sus-

pension dans 500 ml d'eau et à sécher par congélation.

On peut mettre les particules en suspension dans des solutions aqueuses de vitamines solubles dans l'eau, comprenant la cyanocobalamine, l'enduit protecteur empêchant la dégradation de la cyanocobalamine par l'acide ascorbique.

*Exemple 5.* — On prépare une solution avec 10 g de copolymère de styrène-acide maléique et 100 ml d'éthanol. On disperse dans la solution 80 g environ de pancréatine en poudre. En agitant continuellement, on ajoute de l'éthyl butyl cétone à la suspension jusqu'à ce que l'on ait atteint une concentration de 60 % environ (volume/volume). Du fait de l'addition de la cétone, il se produit une séparation de phase et l'encapsulation de la pancréatine en suspension. On recueille la pancréatine pré-enduite, on la lave avec de la butyl éthyl cétone et on la sèche.

On dissout 27 g de poudre de gomme d'acacia dans 167 ml d'eau chauffée à 40 °C. Une fois la gomme d'acacia dissoute, on ajoute une quantité suffisante de solution à 20 % d'acide acétique pour donner un pH de 3,9. On maintient à 40 °C la température de la solution.

On dissout 20 g de gélatine dans 167 ml d'eau chauffée à 40 °C. Une fois la gélatine dissoute, on ajoute suffisamment de solution à 20 % d'acide acétique pour donner un pH de 3,9. On maintient la température de la solution à 40 °C.

On disperse dans la solution de gomme d'acacia les particules de pancréatine pré-enduites et on ajoute lentement la solution de gélatine, en agitant. On ajoute goutte-à-goutte 415 ml environ d'eau, au préalable chauffée à 45 °C, pour déterminer la séparation de la phase riche en colloïde, qui encapsule les particules de pancréatine en suspension. On maintient le mélange à 40 °C pendant 20 minutes environ, puis on le refroidit, en 30 minutes environ, jusqu'à 4 °C environ. On maintient le mélange au-dessous de 6 °C pendant une heure. On ajuste à 9,5 le pH du mélange en ajoutant une solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, et on ajoute goutte-à-goutte une solution à 30 % de glyoxal. On maintient la solution au-dessous de 6 °C pendant encore une heure, puis on la laisse se réchauffer jusqu'à la température ambiante. On enlève par centrifugation les particules enduites.

On lave deux fois les particules en les dispersant dans 1 000 ml d'eau et on les sépare par centrifugation. On redisperse alors les particules dans 1 000 ml d'eau et on les sèche par pulvérisation.

La pancréatine enduite est ainsi protégée contre l'action destructive acide.

*Exemple 6.* — On met en suspension 40 g environ de bromhydrate de méthyl-scopolamine micronisé dans 500 ml d'une solution à 5 % (poids/volume) d'acéto butyrate de cellulose dans de la méthyl

éthyl cétone. On chauffe la suspension à 55 °C et on ajoute goutte-à-goutte 350 ml d'éther isopropylique au système, tout en agitant continuellement. On refroidit lentement le système jusqu'à la température ambiante, on sépare par centrifugation les particules de bromhydrate de méthylscopolamine pré-enduites, on les lave avec de l'éther isopropylique et on les sèche sous vide.

On mélange 20 g environ de copolymère de styrène-acide maléique et 5 g environ de SeaKem, type n° 1, et on les disperse dans 100 ml de propylène glycol. On chauffe 500 ml environ d'eau à la dispersion et on chauffe à 80 °C pour dissoudre. On met les particules pré-enduites de bromhydrate de scopolamine en suspension dans la solution et on ajoute goutte-à-goutte une solution de 20 g environ de gélatine dissoute dans 100 ml d'eau à 80 °C. On maintient la solution à 30 °C tout en agitant, pendant 15 minutes, puis on la refroidit à 4 °C en 30 minutes. On maintient la solution à 4 °C pendant une heure, puis on ajoute 20 ml environ de solution aqueuse à 37 % de formaldéhyde, et on ajuste le pH à 3,0 avec une quantité suffisante de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 %. On maintient la solution à 4 °C pendant une heure, puis on sépare par centrifugation l'urée encapsulée. On remet les particules encapsulées en suspension dans une solution d'acide chlorhydrique à 1 % et on les sèche par pulvérisation.

*Exemple 7.* — On met en suspension, avec agitation constante, 75 g de sulfate ferreux micronisé, desséché du Codex, dans 1 250 ml d'une solution à 20 % (poids/volume) de lécithine (centrolex H) dans du chloroforme et on chauffe à 50 °C. On ajoute lentement et en agitant 1 500 ml d'une solution 50 : 50 (volume/volume) d'éthanol et d'acétone à la suspension (quand on ajoute la solution d'éthanol-acétone, il se produit une séparation de phase et l'encapsulation des particules de sulfate ferreux). On refroidit le système à au moins 20 °C et on filtre. On retire du filtre les particules de sulfate ferreux pré-enduites et on les disperse dans 1 000 cm<sup>3</sup> d'acétone, à la température ordinaire. On traite la surface du pré-enduit de lécithine en ajoutant 1 000 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure d'aluminium dans de l'éthanol à 95 %. On ajoute la suspension pendant 30 minutes, on sépare par filtration le sulfate ferreux pré-enduit et on le sèche à l'air.

On dissout 27 g de poudre de gomme d'acacia dans 167 ml d'eau chauffée à 40 °C. Une fois la gomme d'acacia dissoute, on ajoute suffisamment de solution à 20 % d'acide acétique pour donner un pH de 3,9. On maintient à 40 °C la température de la solution.

On dissout 20 g de gélatine dans 167 ml d'eau chauffée à 40 °C. Une fois la gélatine dissoute, on ajoute suffisamment de solution à 20 % d'acide

acétique pour donner un pH de 3,9. On maintient la température de la solution à 40 °C.

On disperse le sulfate ferreux pré-enduit dans la solution de gomme d'acacia et on ajoute lentement la solution de gélatine, tout en agitant. On ajoute goutte-à-goutte 415 ml environ d'eau, au préalable chauffée à 40 °C, pour déterminer la séparation de la phase riche en colloïde, qui enduit la méthionine enduite de cire. On maintient le mélange à 40 °C pendant 20 minutes environ, puis on le refroidit en 30 minutes environ à 4 °C environ. On maintient le mélange au-dessous de 6 °C pendant une heure environ. On ajuste le pH du mélange à 9,5, par addition de solution à 10 % d'hydroxyde de sodium et on ajoute goutte-à-goutte 20 ml environ de glyoxal. On maintient la solution au-dessous de 6 °C pendant encore deux heures et on la laisse se réchauffer jusqu'à la température ambiante. On retire par centrifugation les particules de sulfate ferreux enduites.

On lave deux fois les particules en les dispersant dans 1 000 ml d'eau et on les sépare par centrifugation. On redisperse alors les particules dans 1 000 ml d'eau et on les sèche par pulvérisation.

Il est bien évident que cette invention n'est pas limitée aux détails opératoires exacts ou aux compositions exactes exposés et décrits car des modifications et des équivalents apparaîtront à l'homme de l'art.

#### RÉSUMÉ

A. Procédé d'enduction de matières hydrophiles solides et liquides par séparation de phase en milieu aqueux, caractérisé par les points suivants, pris isolément ou en combinaisons :

1° On pré-enduit cette matière par séparation de phase en milieu non aqueux avant d'encapsuler cette matière pré-enduite par séparation de phase en milieu aqueux;

2° On pré-enduit cette matière d'un polymère macromoléculaire formant une phase liquide.

3° (1) On prépare une solution, dans un premier liquide non aqueux, d'un polymère macromoléculaire formant une phase liquide; (2) On disperse dans ladite solution des particules hydrophiles fluides insolubles ou des particules hydrophiles solides insolubles; (3) On ajoute un second liquide, soluble dans le premier liquide et non-solvant du polymère macromoléculaire et desdites particules dispersées, en déterminant ainsi une séparation de phase et la phase qui se sépare pré-enduisant les particules dispersées; (4) On coagule le pré-enduit riche en polymère; (5) On sépare lesdites particules pré-enduites; (6) On met en suspension la matière pré-enduite dans une solution aqueuse d'un colloïde hydrophile gélifiable; (7) On détermine une séparation de phase en provoquant ainsi la

formation d'une phase riche en colloïde et l'encapsulation de la matière pré-enduite et en suspension; les opérations (6) et (7) étant effectuées à une température supérieure au point de gélification du colloïde; et (8) On gélifie la phase riche en colloïde par refroidissement;

4° On sépare la matière enduite, et ensuite on sèche l'enduit;

5° (1) On sépare la matière enduite; (2) On sèche l'enduit; (3) On durcit l'enduit;

6° (1) On prépare une solution, dans un premier liquide non aqueux, d'un polymère macromoléculaire formant une phase liquide; (2) On disperse dans ladite solution des particules hydrophiles fluides insolubles ou des particules hydrophiles solides insolubles; (3) On ajoute un second liquide, soluble dans le premier liquide et non solvant du polymère macromoléculaire et des particules dispersées, en déterminant ainsi une séparation de phase et la phase qui se sépare pré-enduisant les particules dispersées; (4) On coagule le pré-enduit riche en polymère; (5) On sépare ces particules pré-enduites; (6) On met en suspension la matière pré-enduite dans une solution aqueuse d'un polymère macromoléculaire linéaire synthétique dont la majorité des motifs polymères est constituée à la fois de motifs lipophiles et de motifs hydrophiles; (7) On détermine une séparation de phase, pour provoquer ainsi la formation d'une phase riche en polymère et l'encapsulation de la matière pré-enduite et en suspension; (8) On ajuste le pH de la solution, pour diminuer ainsi la solubilité du polymère et pour rendre rigide la phase riche en polymère;

7° (1) On prépare une solution, dans un premier liquide non aqueux, d'un polymère macromoléculaire formant une phase liquide; (2) On disperse dans cette solution des particules hydrophiles fluides insolubles ou des particules hydrophiles solides insolubles; (3) On ajoute un second liquide, soluble dans le premier liquide et non-solvant du polymère macromoléculaire et des particules dispersées; en déterminant ainsi une séparation de phase et la phase qui se sépare pré-enduisant les particules dispersées; (4) On coagule le pré-enduit riche en polymère; (5) On sépare lesdites particules pré-enduites; (6) On met la matière pré-enduite en suspension dans une solution aqueuse d'un copolymère de styrène-acide maléique électrophorétiquement chargeable et d'un colloïde gélifiable électrophorétiquement chargeable de signe opposé, à un pH en dehors de la gamme qui détermine la séparation de la phase liquide; (7) On détermine une séparation de phase en ajustant un pH, pour provoquer ainsi la formation d'une phase riche en colloïde et en copolymère et l'encapsulation de la matière pré-enduite en suspension, les opérations (6) et (7) ci-dessus étant effectuées à une température supérieure au point de gélification du colloïde

[1.334.917]

— 12 —

gélifiable; (8) On rend rigide la phase riche en colloïde et en polymère, et l'on obtient ainsi un produit encapsulé isolable, par au moins un des procédés suivants; *a.* On refroidit à une température inférieure à la température de gélification du colloïde, ou *b.* On ajoute au système un composé carboxylé extrêmement actif.

B. A titre de produits industriels nouveaux, les produits obtenus par le procédé tel que décrit sous A.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT, RINUY & BLUNDELL